



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104263796 B

(45)授权公告日 2018.01.26

(21)申请号 201410463547.5

C12P 13/00(2006.01)

(22)申请日 2014.09.12

C07C 209/68(2006.01)

C07C 211/42(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104263796 A

(43)申请公布日 2015.01.07

(73)专利权人 江西凯美迪生物医药技术有限公司

地址 330321 江西省九江市永修县永修云山经济开发区星火工业园

(72)发明人 蒋小平

(74)专利代理机构 北京科家知识产权代理事务所(普通合伙) 11427

代理人 陈娟

(51)Int.Cl.

C12P 41/00(2006.01)

(56)对比文件

徐刚等.有机相中酶催化1-苯基乙胺的不对称酰胺化反应.《化工学报》.2007,第58卷(第7期),

Andrei N. Parvulescu et al.Heterogeneous Raney Nickel and Cobalt Catalysts for Racemization and Dynamic Kinetic Resolution of Amines.《Adv. Synth. Catal.》.2007,第350卷

审查员 冯晓亮

权利要求书1页 说明书2页

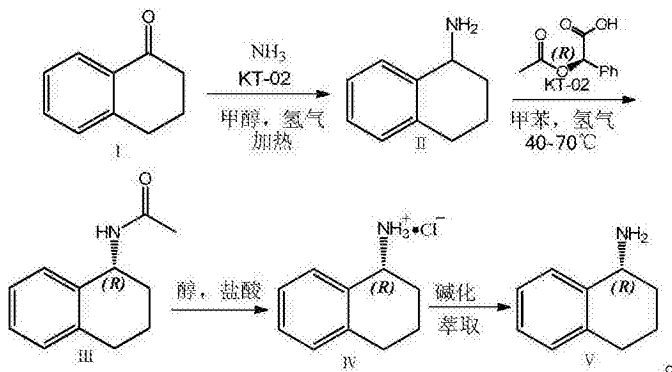
(54)发明名称

一种R-1-四氢萘胺的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种R-1-四氢萘胺的制备方法。以1-四氢萘酮(I)为原料,KT-02(镍型)为催化剂,在高压条件下,还原胺化得1-四氢萘胺(II);得到II后,以Novozym 435为拆分酶,D-(-)-O-乙酰基扁桃酸为酰基供体,KT-02为消旋催化剂,在高压釜中通入氢气对II进行拆分,II完全转化得化合物III(ee值99%);III纯化后进行酸解得化合物IV,IV经过碱化、萃取、干燥、浓缩等操作得R-1-四氢萘胺(V),各步产品收率达90%以上,ee值大于99%。本发明具有催化剂廉价易得、原料利用完全、产品收率好、光学纯度高等特点。在R-1-四氢萘胺的生产制备中,具有极大的指导和应用价值。

1. 光学纯R-1-四氢萘胺的制备方法,其特征在于:1) 在高压反应釜中,按质量体积比1g:5-10ml的比例加入1-四氢萘酮(I)和无水甲醇,再按1-四氢萘酮质量分数5%-20%的比例加入KT-02;空气排除后,按I质量50%-80%的比例通入液氨,最后高压釜中通入氢气至压力2-5MPa,升温进行反应;TLC检测1-四氢萘酮完全转化后,结束反应,浓缩,得1-四氢萘胺(II);2) 在高压反应釜中,以甲苯为溶剂,按摩尔比1:1.0-2.0的比例加入原料1-四氢萘胺和酰基供体D-(-)-O-乙酰基扁桃酸,然后分别按原料1-四氢萘胺质量分数1%-10%的比例加入脂肪酶Novozym 435和KT-02,高压釜密封进行氮气置换后,通入氢气至压力0.1-1.0MPa并升温至40-70℃反应24小时,1-四氢萘胺完全转化为化合物III,且产物ee值达99%;反应结束后,将溶液进行浓缩,柱层析,得化合物III纯品;3) 将步骤2中制得的化合物III纯品溶解在10倍于其体积的醇与酸液按体积比1:1配制的混合溶液中,然后加热回流反应12小时,化合物III完全水解得化合物IV;4) 将步骤3所得化合物IV进行碱化处理,然后通过有机溶剂萃取、干燥、浓缩即可得到光学纯的R-1-四氢萘胺,最终各步骤产品收率均可达90%以上,且产品光学纯度为99%;根据所述,其反应方程式如下:



2. 根据权利要求1所述光学纯R-1-四氢萘胺的制备方法,其特征在于:步骤1)中所用的KT-02为还原胺化催化剂。

3. 根据权利要求1所述光学纯R-1-四氢萘胺的制备方法,其特征在于:步骤2)中的KT-02为消旋催化剂。

## 一种R-1-四氢萘胺的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种光学纯手性胺的制备方法,尤其涉及光学纯R-1-四氢萘胺的制备方法。

### 背景技术

[0002] R-1-四氢萘胺,作为重要的药物合成中间体,在新药合成领域有着广泛的应用。近年来,引起了药物研发人员极大的兴趣。是合成调亡蛋白抑制剂的重要的中间体。调亡是细胞死亡的机制之一,利用此作用能够有效地治疗癌症、老年痴呆症及自身免疫性疾病等。

[0003] 目前,制备R-1-四氢萘胺一般采用先制备1-四氢萘胺外消旋体(USP2001003136.2001-07-07; Bio.Med.Chem.2004.12(15):

[0004] 4189-4196)再拆分的方法,也有采用不对称催化反应获得光学纯1-四氢萘胺的(J.Org.Chem.2006.71.6859-6862; Tetrahedron Asym.1998.9,4369-4379)。但是这些已报道的方法中都存在产品收率低及最终产品光学纯度不好等问题。

### 发明内容

[0005] 本发明要解决的技术问题是R-1-四氢萘胺在制备过程中中的高收率以及高光学纯度。

[0006] 为了解决上述问题,本发明提供了一种光学纯R-1-四氢萘胺的制备方法:1)在高压反应釜中,按质量体积比1:5-10的比例加入1-四氢萘酮(I)和无水甲醇,再按1-四氢萘酮质量分数1%-10%的比例加入KT-02(镍型催化剂);空气排除后,按50%-80%的比例通入液氨,最后高压釜中通入氢气至压力2-5MPa,升温进行反应;TLC检测1-四氢萘酮完全转化后,结束反应,浓缩,得1-四氢萘胺(II);2)在高压反应釜中,以甲苯为溶剂,按摩尔比1:1.0-2.0的比例加入原料1-四氢萘胺和酰基供体D-(-)-O-乙酰基扁桃酸,然后按原料1-四氢萘胺质量分数1%-10%的比例加入脂肪酶Novozym 435和KT-02,高压釜密封进行氮气置换后,通入氢气至压力0.1-1.0MPa并升温至40-70℃反应24小时,即可将1-四氢萘胺完全转化为化合物,且产物ee值达99%;反应结束后,将溶液进行浓缩,柱层析,得化合物III纯品;3)将步骤2中制得的化合物III纯品溶解在10倍体积比的醇与酸液(v/v=1:1)的混合溶液中,然后加热回流反应15小时,化合物III完全水解得化合物IV;4)将步骤3所得化合物IV进行碱化处理,然后通过有机溶剂萃取、干燥、浓缩即可得到光学纯的R-1-四氢萘胺,最终整个步骤产品收率可达90%以上,且产品光学纯度为99%。

[0007] 本发明在制备R-1-四氢萘胺过程中,使用KT-02作为还原胺化催化剂和消旋催化剂,具有催化剂廉价易得,使用安全,催化效率高,转化率高等优点。1-四氢萘胺在拆分过程中以D-(-)-O-乙酰基扁桃酸为酰基供体可以保证在高的转化率的条件下,产品光学纯度也好。

[0008] 具体实施方法:

[0009] 1)1-四氢萘胺的制备

[0010] 在2000ML的高压反应釜中,加入146G四氢萘酮(I),1000ML无水甲醇,15GKT-02;氮气置换排除空气后,通入102G液氨,最后高压釜中通入氢气至压力5MPa,升温到80℃进行反应;TLC检测1-四氢萘酮完全转化后,结束反应,过滤、浓缩,得1-四氢萘胺(II)145G;

[0011] 2) 化合物III的制备

[0012] 2000mL的高压釜中加入1000mL甲苯作为溶剂,依次加入117.6g1-四氢萘胺、172g D-(-)-O-乙酰基扁桃酸,10g脂肪酶Novozym 435和12gKT-02,加入完毕后,密封高压釜后用氮气将釜内空气进行置换,然后往高压釜内通入氢气至压力1.0MP,开启搅拌,并升温至70℃进行反应;24小时后,取样检测,1-四氢萘胺消失完全转化为化合物III,且产物ee值达99%;反应结束后,将溶液进行浓缩,然后用体积比为10:1的正己烷与乙醇混合溶剂进行柱层析,得纯化合物III144.2G,收率为95.4%。

[0013] 3) 化合物III酸解获得化合物IV

[0014] 将上步中制得的化合物III94.6g加入到1000ml的乙醇和浓盐酸以体积比1:1混合的溶液中,然后加热回流,反应12小时后,点板检测化合物III完全水解得化合物IV。

[0015] 4) 碱化获得R-1-四氢萘胺(V)

[0016] 往步骤3所得反应完全的溶液加入500mL的二氯甲烷,然后缓慢滴加氢氧化钠溶液,并进行搅拌,检测溶液PH值至13,停止添加氢氧化钠溶液,分液,上层水液再次用200mL的二氯甲烷萃取3次,将几次萃取得到的二氯甲烷溶液用无水硫酸钠进行干燥、浓缩得R-1-四氢萘胺(V)67.7g,收率为92.1%,HPLC检测最终产品的ee值为99.5%。